

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/012759 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/18**,
A61P 9/00, A61L 27/38

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008229

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juli 2003 (25.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 34 192.3 26. Juli 2002 (26.07.2002) DE

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: **BAHLMANN, Ferdinand, Hermann**
[DE/DE]; Tieckstrasse 24, 30625 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HALLER, Hermann**
[DE/DE]; An der Trift 8D, 30559 Hannover (DE).

(74) Anwälte: **SCHRELL, Andreas** usw.; Leitzstrasse 45,
70469 Stuttgart (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 3. Juni 2004

Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche:
8. Juli 2004

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: USE OF ERYTHROPOIETIN

(54) Bezeichnung: ERYTHROPOETIN ZUR STIMULATION ENDOTHELIALER VOLÄUFERZELLEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of erythropoietin for stimulation of the physiological mobilisation, proliferation and differentiation of endothelial precursor cells, for stimulation of vasculogenesis, for the treatment of diseases related to a dysfunction of endothelial precursor cells and for the production of pharmaceutical compositions for the treatment of such diseases and pharmaceutical compositions comprising erythropoietin and other agents suitable for stimulation of endothelial precursor cells.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Erythropoietin zur Stimulierung der physiologischen Mobilisierung, Proliferation und Differenzierung endothelialer Vorläuferzellen, zur Stimulierung der Vaskulogenese, zur Therapie von Krankheiten, die mit einer Dysfunktion endothelialer Vorläuferzellen im Zusammenhang stehen, und zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Behandlung derartiger Krankheiten sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die Erythropoietin und andere geeignete Wirkstoffe zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen umfassen.

WO 2004/012759 A3

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 04 Juni. 2004 (04.06.04) eingegangen,
ursprüngliche Ansprüche 1-45 durch geänderte Ansprüche 1-43 ersetzt]

5 Ansprüche

1. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Behandlung von chronischer Nie-
reninsuffizienz.
- 10 2. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Behandlung von akuter Nierenin-
suffizienz.
- 15 3. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Wundheilung.
- 20 4. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Therapie von Hypercholesterinä-
mie, Diabetes mellitus, Endothel-vermittelten chronischen Entzün-
dungskrankungen, Endotheliose einschließlich Retikuloendothelio-
se, Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit, Myokard-Ischämie, An-
gina pectoris, altersbedingter Herz-Kreislauf-Erkrankung, ischämi-
schen Erkrankungen der Extremitäten, Präeklampsie, Raynaud-
25 Krankheit, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie oder Herzinsuffi-
zienz.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur parenteralen, insbesondere intravenösen, intramuskulären, intrakutanen oder subkutanen Verabreichung geeignet ist.
- 5 6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als Injektion oder Infusion vorliegt.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur pulmonalen Verabreichung geeignet ist.
- 10 8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als wässrige Lösung, nicht-wässrige Lösung oder Pulver vorliegt.
9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Aerosol-Präparates vorliegt.
- 15 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung geeignet ist.
11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als Lösung, Suspension, Emulsion oder Tablette
- 20 vorliegt.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens einen weiteren Wirkstoff zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen enthält.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei es sich bei dem weiteren Wirkstoff um VEGF, PIGF, GM-CSF, einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und/oder einen NO-Donator insbesondere L-Arginin handelt.
14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ein Statin wie Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin ist.
15. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung eines transplantierbaren Endothelzell-Präparates.
16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei Endothelzellen in vitro durch Kultivierung endothelialer Vorläuferzellen in Gegenwart von Erythropoietin hergestellt werden.
17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die Kultivierung der endothelialen Vorläuferzellen in Gegenwart mindestens eines weiteren Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PIGF, GM-CSF, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, insbesondere Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin, und einem NO-Donator, insbesondere L-Arginin, erfolgt.
18. Verwendung von Erythropoietin zur Vorbehandlung und/oder Weiterbehandlung von Gewebe- oder Organtransplantaten.
19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei die Vorbehandlung der Gewebe- oder Organtransplantate unter Verwendung isolierter endothelialer Vorläuferzellen erfolgt.
20. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung implantierbarer oder transplantierbarer zellhaltiger in vitro-Organ- oder Gewebesys-

teme, wobei die in vitro-Organ- oder Gewebesysteme vor Transplantation oder Implantation zur Induktion von Vaskulogenese und/oder Endothelzell-Bildung mit Erythropoietin behandelt werden.

21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die in vitro-Organ- oder Gewebesysteme endotheliale Vorläuferzellen enthalten.

22. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung von Gefäßprothesen oder Herzklappen, wobei die Gefäßprothesen oder Herzklappen mit Erythropoietin beschichtet werden.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Beschichtung der Gefäßprothesen oder Herzklappen endotheliale Vorläuferzellen enthält.

24. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten davon in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Stimulation der physiologischen Mobilisierung endothelialer Vorläuferzellen, der Proliferation endothelialer Vorläuferzellen, der Differenzierung endothelialer Vorläuferzellen zu Endothelzellen und/oder der Migration endothelialer Vorläuferzellen in Richtung eines angiogenen oder vaskulogenen Stimulus.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Fähigkeit sich differenzierender endothelialer Vorläuferzellen zur Adhäsion gesteigert wird.

26. Verwendung nach Anspruch 24 oder 25, wobei die Stimulation endothelialer Vorläuferzellen zur Bildung von Endothelgewebe führt.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, wobei die Stimulation der endothelialen Vorläuferzellen zur Ausbildung neuer Blutgefäße führt.

28. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten davon in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Stimulation der Bildung von Endothelgewebe.

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, wobei Erythropoietin menschliches oder tierisches Erythropoietin ist.

30. Verwendung nach Anspruch 29, wobei Erythropoietin ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein von Erythropoietin ist.

31. Verwendung nach Anspruch 29 oder 30, wobei Erythropoietin aus menschlichem Urin, dem Urin oder Plasma von an aplastischer Anämie leidenden Patienten, Gewebekulturen von menschlichen Nierenkrebszellen, die Fähigkeit zur Bildung von menschlichem Erythropoietin aufweisenden menschlichen Lymphoblastenzellen oder einer durch Zellfusion einer menschlichen Zelllinie erhaltenen Hybridomkultur isoliert ist.

32. Verwendung nach Anspruch 29 oder 30, wobei Erythropoietin ein mittels DNA-Rekombinationstechniken hergestelltes Erythropoietin ist.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen, zur Stimulation der Bildung von Endothelgewebe, zur Stimulation von Vaskulogenese und/oder zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitszuständen, die im Zusammenhang mit einer Dysfunktion endothelialer Vorläuferzellen stehen, umfassend

Erythropoietin und/oder ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein davon als Wirkstoff in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient sowie mindestens einen weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PIGF, GM-CSF, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und einem NO-Donator.

34. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie von Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Endothel-vermittelten chronischen Entzündungserkrankungen, Endotheliose einschließlich Retikuloendotheliose, Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit, Myokard-Ischämie, Angina pectoris, altersbedingter Herz-Kreislauf-Erkrankung, ischämischen Erkrankungen der Extremitäten, Präeklampsie, Raynaud-Krankheit, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, chronischer oder akuter Niereninsuffizienz, insbesondere terminaler Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Wundheilung und Folgeerkrankungen davon, umfassend Erythropoietin und/oder ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein davon als Wirkstoff in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten/Woche/Patient.

35. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 34, zusätzlich umfassend einen weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PIGF, GM-CSF, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und einem NO-Donator.

36. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 33 oder 35, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ein Statin wie Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin ist.

37. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 33 oder 35, wobei der NO-Donator L-Arginin ist.

38. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten davon in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Stimulation der Vaskulogenese.

39. Verwendung von Erythropoietin in einer Dosis von 500 bis 2000
5 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Therapie von Krankheitszuständen oder Krankheiten des menschlichen oder tierischen Körpers, die im Zusammenhang mit einer Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen stehen.

40. Verwendung nach Anspruch 39, wobei die Dysfunktion der endothelialen Vorläuferzellen in ihrer gestörten Fähigkeit zur Proliferation,
10 ihrer gestörten Fähigkeit zur Differenzierung zu Endothelzellen, ihrer gestörten Fähigkeit zur Adhäsion und/oder ihrer gestörten Fähigkeit zur Migration in Richtung eines vaskulogenen oder angiogenen Stimulus besteht.

41. Verwendung nach Anspruch 39 oder 40, wobei die Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen die Bildung von Endothelgewebe und/oder Blutgefäßen beeinträchtigt oder verhindert.
15

42. Verwendung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, wobei die Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen pathogen bedingt ist.

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 39 bis 42, wobei es sich bei den Krankheitszuständen oder Krankheiten, die mit einer Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen im Zusammenhang stehen, um Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Endothelvermittelte chronische Entzündungserkrankungen, Endotheliose einschließlich Retikuloendotheliose, Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, Myokard-Ischämie, Angina pectoris, altersbedingte Herz-
20
25

Kreislauf-Erkrankung, ischämische Erkrankungen der Extremitäten, Präeklampsie, Raynaud-Krankheit, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, chronische oder akute Niereninsuffizienz, insbesondere terminale Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Wundheilung und Folgeerkrankungen davon handelt.

5